



FACULTAD DE BIOLOGÍA
UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

**POXVIRUS:
CARACTERÍSTICAS Y
ENFERMEDADES
PRODUCIDAS.
IMPORTANCIA EN EL
DESARROLLO DE VACUNAS.**

**Poxvirus: characteristics and related disease.
Importance in vaccine development.**

16TFG354

Memoria que presenta D^a **Sonsoles Herrero García** como
trabajo de Fin de Grado.

ÍNDICE

ABSTRACT	1
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN.....	3
QUÉ ES UN VIRUS	3
TIPOS DE VIRUS	4
CARACTERÍSTICAS DE LOS POXVIRUS	5
OBJETIVOS	7
MATERIALES Y MÉTODOS.....	7
VIRUELA.....	8
RELEVANCIA HISTÓRICA	9
DESARROLLO DE LA VACUNA CONTRA LA VIRUELA, ERRADICACIÓN DE LA ENFERMEDAD Y UTILIDAD EN EL DESARROLLO DE OTRAS VACUNAS	10
ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR OTROS POXVIRUS.....	13
ORTHOPOXVIRUS	13
Cowpox	13
Monkeypox	14
MOLLUSCIPPOXVIRUS	16
PARAPOXVIRUS	17
AVIPOXVIRUS.....	19
YATAPOXVIRUS.....	21
Tanapox	22
Tumor del virus de Yaba	22
BIOTERRORISMO Y GUERRA BIOLÓGICA.....	23
CONCLUSIÓN.....	25
BIBLIOGRAFÍA.....	26

ABSTRACT

The present work is a study of viruses and their classification according to the specific characteristics of their genomes. More specifically, this work is about the Poxvirus family.

In this study, I give information about a type of Poxvirus named “variola virus”, which caused a serious infectious and contagious disease named “smallpox”. While smallpox is currently eradicated, other poxviruses remain in nature infecting their various hosts. The study of variola virus has led to important advances in immunology and cell biology. In fact, the birth of immunology had its bases in vaccination against smallpox. Variola virus was the first virus used as a vaccine. The term “Variolation” refers to the use of dry pustules from infected patients to inoculate the variola virus into healthy people, to prevent a later infection. Later, the virus causing smallpox in cows was used as a source of immunogen; in fact, the term vaccination originated from the latin word “vacca”. Finally, another Poxvirus (the closely-related and less deleterious vaccinia virus) was used in the vaccination process, leading to the success of the process and to smallpox eradication. Thanks to these advances the eradication of this devastating disease was achieved. Additionally, the knowledge acquired during the development of this vaccine has been useful to design new vaccines. Other viruses of the same family are being studied, as is the case of Avipoxvirus, which affects different species of birds. They are being investigated as vectors for the development of new vaccines against viruses. These new vaccines are already in use in veterinary medicine, and it is likely that such vaccines are also used against human diseases in the future, so it is of great interest to promote research in this field.

Other members of the Poxvirus family remain active in nature infecting their various hosts. Some of them cause contagious diseases: Parapoxvirus (affecting cows and sheep, rarely humans), Molluscipoxvirus (that causes the disease known as “infectious molluscum” in humans), Avipoxvirus (affects different species of bird diseases) and Yatapoxvirus (tanapox and Yabapox that affects monkeys). Their mechanism of action, which not well understood, deserves research because of biological and health reasons.

It is also desirable to have an ethical awareness of poxviruses and give them the importance that they really have because currently the young population is unvaccinated against smallpox and other poxvirus-associated diseases, so a bioterrorist attack using these viruses would be catastrophic.

RESUMEN

En este trabajo se ha llevado a cabo un estudio sobre los virus y su clasificación, de acuerdo a las características específicas de su genoma viral. Más específicamente, este trabajo trata de la familia Poxvirus.

En este trabajo se detallan las características del denominado “virus variola”, agente causal de una enfermedad denominada “viruela”. La viruela fue una grave enfermedad infecciosa y contagiosa que en la mayoría de los casos llegó a desencadenar la muerte

del paciente. Actualmente la viruela está completamente erradicada, lo que se logró gracias al desarrollo de vacunas contra dicha enfermedad. Las primeras vacunas utilizaron el virus variola; así se denominó “variolización” a un proceso mediante el cual se inoculaba a personas sanas con las costras de las pústulas infectadas de pacientes que presentaban los síntomas de la enfermedad. Con este proceso se pretendía prevenir la enfermedad. Más tarde se utilizaron otros métodos menos arriesgados, como la utilización del virus de la viruela de las vacas (de ahí el nombre de “vacunación” al proceso de inmunización) o de otro Poxvirus (el virus “vaccinia”, relacionado con el virus variola, pero menos dañino). La combinación de todos estos procesos culminó en la erradicación de la enfermedad. El estudio del virus de la viruela ha permitido importantes avances en inmunología y biología celular. De hecho, el nacimiento de la inmunología tiene sus bases en la vacunación contra la viruela. Gracias a estos avances se logró la erradicación de esta enfermedad devastadora. Sin embargo, el resto de miembros de Poxvirus se mantienen en la naturaleza infectando a sus diversos hospedadores, que a veces incluyen al hombre. Otros virus de la misma familia también se encuentran en fase de estudio, como es el caso de los Avipoxvirus, un virus afecta a distintas especies de aves. Se están investigando vacunas vectorizadas en contra del virus que ya están en uso en medicina veterinaria, y es probable que tales vacunas sean utilizadas también contra enfermedades humanas en el futuro, por eso es de gran interés el promover la investigación en este campo ya que consecuentemente se pueden llegar a eliminar virus cuyos efectos son catastróficos.

Hay otros poxvirus que causan enfermedades contagiosas, tales como Parapoxvirus (que afectan a las vacas y las ovejas, rara vez los seres humanos), Molluscipoxvirus (que causa la enfermedad conocida como infecciosa molusco contagioso humano), Avipoxvirus (afecta a distintas especies de aves) y Yatapoxvirus (Tanapox y Yabapox que afecta a los monos) del que aún no se conoce mecanismo de erradicación y merece investigación debido a razones biológicas y de salud.

Además es conveniente tener una conciencia ética sobre estos virus y darles la importancia que de verdad tienen ya que al encontrarse la población joven actual sin vacunar un ataque bioterrorista de estos virus puede suponer importantes daños en la población.

INTRODUCCIÓN

QUÉ ES UN VIRUS

Un virus es un parásito intracelular estricto que necesita una célula hospedadora para su replicación. Aunque los virus no son células, poseen un genoma de ácido nucleico que codifica las proteínas necesarias para dar lugar a su replicación y acabar formando una partícula vírica morfológicamente completa e infecciosa, llamada **virión**. Este virión consiste en un genoma de RNA o DNA dentro de una cubierta de proteínas que les permite desplazarse de una célula hospedadora a otra. Una vez dentro de la célula, el virión o su ácido nucleico desvía el metabolismo del hospedador para permitir la replicación vírica. Los virus no pueden replicarse a menos que el propio virión (o su genoma, en el caso de los virus bacterianos) haya logrado entrar en una célula hospedadora adecuada, un proceso llamado infección (Madigan et al., 2015)

Tal y como muestra la ilustración 1, en el virión de un virus desnudo sólo encontramos proteínas (formando capsómeros) y ácido nucleico, que da lugar a la formación de la nucleocápsida. Los virus con envoltura tienen una o más capas de membrana rodeando la nucleocápsida.

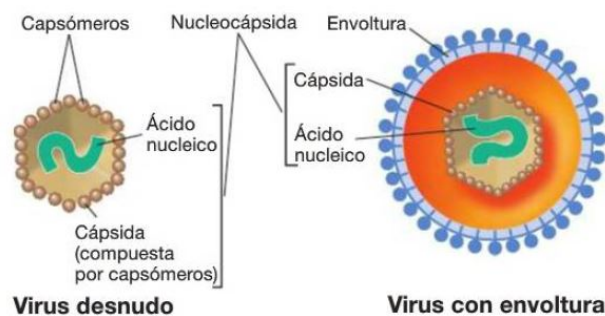


Ilustración 1: Comparación entre una partícula vírica desnuda y una con envoltura. (Madigan et al., 2015)

Los genomas víricos pueden ser de DNA o RNA, monocatenario o bicatenario (de cadena sencilla o doble, respectivamente), y su tamaño varía desde unas pocas kilobases hasta miles de kilobases. El mRNA vírico es siempre de configuración positiva por definición, pero los genomas monocatenarios pueden ser de configuración positiva o negativa (Tortora, 2007).

TIPOS DE VIRUS

El virólogo David Baltimore (Nueva York, 1938) fue el autor del esquema típico de clasificación de los virus. Este esquema se basa en la relación del genoma vírico con su mRNA y reconoce siete clases de virus (Madigan et al., 2015; Flint et al., 2009). En la ilustración 2 se muestra un esquema que indica las diferentes clases de virus.

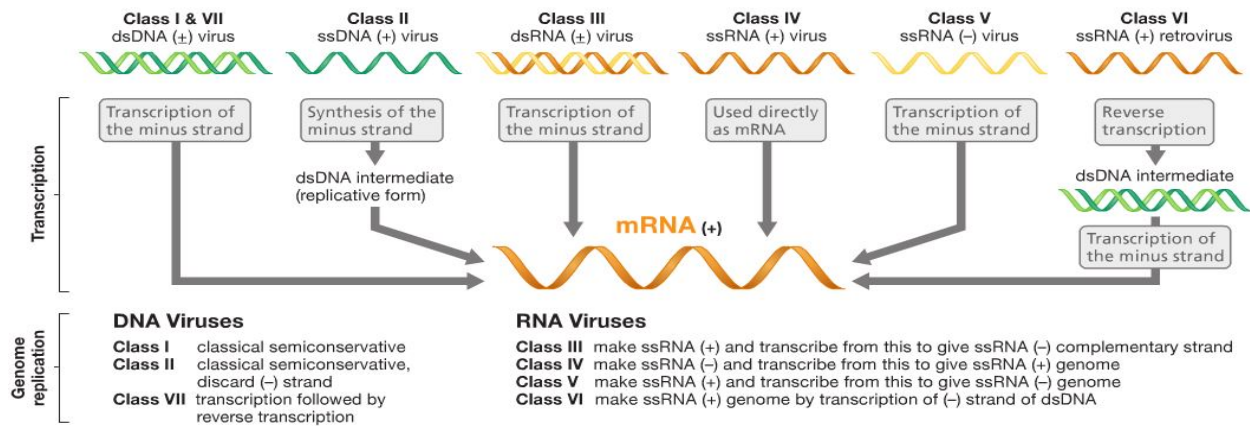


Ilustración 2: Clasificación de Baltimore de los genomas víricos. Hay siete clases de genomas víricos que pueden ser de DNA o RNA, y al mismo tiempo monocatenarios (ss) o bicatenarios (ds). Se muestra la ruta que toma cada tipo de virus para formar su mRNA y la estrategia para su replicación (Madigan et al., 2015).

Los virus de DNA bicatenario son de clase I en la clasificación de Baltimore. Existen dos grupos de virus animales que muestran estrategias de replicación fuera de lo común: los poxvirus y los adenovirus. Los poxvirus presentan la particularidad de que todas las fases de la replicación, incluso la replicación del DNA, ocurren en el citoplasma de la célula en lugar del núcleo (Flint et al., 2009).

Los virus de la clase II son virus con el genoma de DNA monocatenario de cadena positiva.

En los virus RNA, la producción de mRNA y la replicación del genoma son diferentes que en los de DNA. Las RNA-polimerasas celulares no catalizan la formación de RNA a partir de un molde de RNA, sino que requieren para ello un molde de DNA. Así pues, estos virus RNA deben llevar, bien su virión o bien codificada en su genoma, una RNA-polimerasa dependiente de RNA que se conoce como RNA-replicasa.

Los virus de RNA de clase III se enfrentan a un problema similar pero parten de un RNA bicatenario (+/-) en lugar de una sola cadena positiva o negativa.

En los virus de clase IV o virus de RNA de cadena positiva, el genoma también es su mRNA. Pero en los virus de RNA de cadena negativa (clase V), la RNA-replicasa debe sintetizar una cadena positiva de RNA usando la cadena negativa del genoma como molde y esta cadena es utilizada como mRNA y también como molde para sintetizar más genomas de cadena negativa.

Los retrovirus, considerados como clase VI, son virus de animales cuyos genomas consisten en RNA monocatenario de configuración positiva pero que se replican a través de un intermediario de DNA bicatenario.

Por último, los virus de clase VII son virus muy poco comunes con genoma de DNA bicatenario pero que se replican de un RNA intermediario, esta clase de virus también utiliza como sistema la transcriptasa inversa.

CARACTERÍSTICAS DE LOS POXVIRUS

Los poxvirus se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza. Abarcan los virus humanos de la viruela/variola y vaccinia pertenecientes al género *Orthopoxvirus* y el virus del molusco contagioso (género *Molluscipoxvirus*), entre otros. Existen algunos virus que infectan naturalmente a los animales, pero que pueden provocar infecciones ocasionales en el ser humano por contacto directo o fómites (zoonosis). Muchos de estos virus comparten determinantes antigénicos con el virus de la viruela, lo que ha permitido usar un poxvirus de animales para el desarrollo de la vacunación en humanos. El virus de la viruela y el virus del molusco contagioso son patógenos víricos que afectan exclusivamente al ser humano. Por el contrario, los hospedadores naturales de los restantes poxvirus son otros vertebrados, como por ejemplo los que afectan a vacas, ovejas o cabras (ver tabla 1). Estos virus pueden ser *monkeypox* y virus *Orf*, entre otros, pertenecen al género *Orthopoxvirus* y únicamente infectan a las personas como consecuencia de una exposición accidental o laboral, como demuestra un brote del virus de la viruela del mono (*monkeypox*) registrado recientemente en EE.UU. Los sujetos infectados habían adquirido perros de las praderas que habían estado en contacto con ratas gigantes de Gambia, las cuales representaban la fuente más probable del virus (Murray et al., 2013).

Género	Virus prototipo
<i>Orthopoxvirus</i>	Viruela (smallpox), vaccinia, monkeypox, cowpox
<i>Parapoxvirus</i>	Seudoviruela, Orf, virus de la estomatitis papular bovina
<i>Avipoxvirus</i>	Viruela aviar
<i>Capripoxvirus</i>	Virus de la viruela ovina
<i>Leporipoxvirus</i>	Virus del mixoma
<i>Yabapoxvirus</i>	Tanapoxvirus, tumor del mono de Yaba
<i>Molluscipoxvirus</i>	Virus del molusco contagioso
<i>Suipoxvirus</i>	Virus de la viruela porcina

Tabla 1: Clasificación de los poxvirus de vertebrados. Familia: *Poxviridae*; subfamilia: *Chordopoxvirinae*.

Además, en la misma familia Poxvirus, existe una subfamilia denominada *Parvovirinae* que incluye tres géneros de virus que infectan a insectos.

Los poxvirus tienen tamaño suficiente para ser identificados por el microscopio óptico como partículas con rasgos poco comunes. En el microscopio electrónico su aspecto es el de partículas rectangulares o elipsoides que miden de 300 a 400 nm × 230 nm (ilustración 3). Su estructura es compleja y no cumple con las normas de simetría icosaédrica o helicoidal. La superficie externa de las partículas presenta crestas. Los virus cuentan con una membrana lipoproteínica externa, o cubierta, que rodea el centro o núcleo, y dos estructuras de función desconocida llamadas cuerpos laterales. (Madigan et al., 2015).

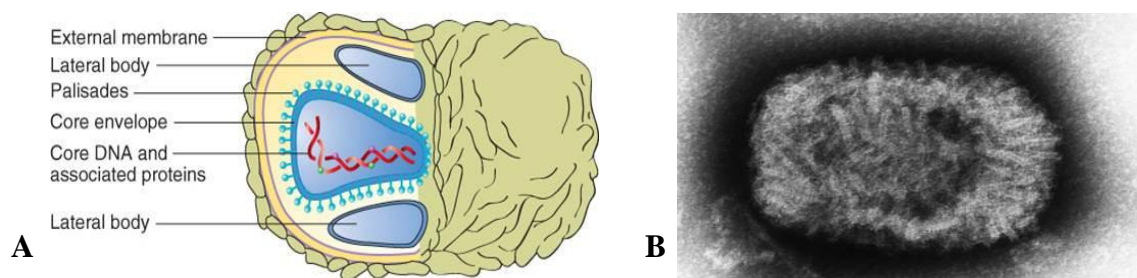


Ilustración 3: (A) Dibujo esquemático de un virión típico de poxvirus. (B) Micrografía electrónica del virus de la viruela. (Shors, 2013).

La partícula del virión del poxvirus ha de transportar muchas enzimas, como una polimerasa de ácido ribonucleico (ARN) dependiente de ácido desoxirribonucleico (ADN) con el fin de hacer posible la síntesis de ARNm vírico en el citoplasma celular. El genoma vírico está formado por ADN lineal bicatenario que está unido por ambos extremos. La estructura y la replicación del virus de la vaccinia se consideran representativas de los demás poxvirus. El centro o núcleo contiene el gran genoma viral con DNA lineal bicatenario (130 a 375 kbp). El DNA tiene un alto contenido en bases de adenina y timina (A-T). La composición química de un poxvirus se asemeja a la de una bacteria. Estos virus están compuestos predominantemente de proteínas (90%), lípidos (5%) y DNA (3%). Se han detectado más de 100 polipéptidos estructurales. En el núcleo hay numerosas enzimas, incluyendo el sistema de transcripción. Algunas de las proteínas están glucosiladas o fosforiladas. Los lípidos son colesterol y fosfolípidos (Moss, 2013).

La replicación de los poxvirus es única entre los virus que contienen ADN (clase I de la clasificación de Baltimore), en el sentido de que todo el ciclo de replicación tiene lugar en el interior del citoplasma de la célula hospedadora. En consecuencia, los poxvirus se ven obligados a codificar las enzimas necesarias para la síntesis del ARNm y del ADN, así como para diversas funciones que otros virus ADN obtienen de la célula hospedadora. (Madigan et al., 2015). Después de unirse al receptor de la superficie de la célula, la envoltura externa del poxvirus se fusiona a la membrana celular bien en la superficie de la célula o el interior de la misma. Se inicia una transcripción genética precoz tras la eliminación de la membrana externa. El núcleo del virión contiene un

activador específico de la transcripción y todas las enzimas necesarias para este proceso, entre las que figura una polimerasa de ARN compuesta por varias subunidades, así como las enzimas que participan en la adición de poliadenilato y la cabeza del ARNm. Entre las proteínas precoces producidas se encuentra una proteína de desenvoltura que elimina la membrana interna, liberando así el ADN vírico en el citoplasma celular. A continuación el ADN vírico se replica en inclusiones citoplásmicas densas a los electrones (cuerpos de inclusión de Guarnieri) que se denominan factorías. Tras la replicación del ADN se produce ARNm vírico tardío para las proteínas estructurales, del virión y otras. En los poxvirus, a diferencia de otros virus, las membranas se ensamblan alrededor de las factorías del núcleo. Cada célula infectada produce unas 10.000 partículas víricas que se liberan tras la lisis celular. Distintas formas de virus se liberan mediante exocitosis o tras la lisis celular, pero ambas son infecciosas. (Moss, 2013. Murray et al., 2014).

OBJETIVOS

Los objetivos que se han planteado al inicio de este trabajo son los siguientes:

- Comprender las características de los diferentes géneros de poxvirus y las enfermedades producidas por los mismos.
- Estudiar, desde un punto histórico, la relevancia de la enfermedad de la viruela, así como el desarrollo de una vacuna contra la misma hasta llegar a su erradicación.
- Reseñar la utilidad del conocimiento adquirido durante el desarrollo de la vacuna contra la viruela en el desarrollo de otras vacunas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la presente revisión bibliográfica se realizó una búsqueda de artículos y publicaciones sobre la vacuna de la viruela, el desarrollo de esta enfermedad y su erradicación gracias a los avances en la vacunación.

Para ello se realizó una búsqueda en inglés a través de diferentes bases de datos como SCOPUS, PubMed, ScienceDirect o diferentes libros sobre el tema. En primer lugar se realizó una búsqueda preliminar sobre la historia de esta enfermedad. Con ello se obtuvo una idea a gran escala de los orígenes de este virus así como una visión global de la situación actual de este tema.

Posteriormente, se recopiló la información y palabras claves que ayudarían a centrar las características de dicho virus y se realizó una nueva búsqueda mucho más exhaustiva de los datos necesarios. A través de estos buscadores y añadiendo diferentes palabras

claves, donde las más adecuadas fueron *poxvirus*, *vaccine*, *smallpox*, se obtuvieron los artículos y libros más importantes

Todos los artículos utilizados son de riguroso carácter científico, donde era fundamental que existiese información del impacto de la enfermedad de la viruela sobre la población, siendo de especial interés aquellos artículos donde se aportasen datos específicos de sus características y su erradicación.

Como parte final, se extrajo toda la información válida de revisiones de los últimos 10 años y se recopiló toda la información del virus viruela y las similitudes y semejanzas con otros virus. Además, se realizó posteriormente una búsqueda, también muy concreta, sobre otros poxvirus que se encuentran actualmente en investigación, se estudió sus características y se plasmaron en el trabajo.

VIRUELA

La enfermedad de la viruela es una de las enfermedades más devastadoras que han existido a lo largo del tiempo. El virus que ocasiona esta enfermedad –denominado virus de la viruela o virus variola– es representativo entre el resto de los poxvirus junto con el virus vaccinia, virus que culminó la erradicación de esta enfermedad.

Viruela mayor y viruela menor son dos cepas del mismo virus de la viruela, pero causan diferentes enfermedades. Viruela mayor es más común y causa una enfermedad grave, con una erupción más extendida y fiebre más alta (ver ilustración 4). Mientras, la viruela menor causa una enfermedad más leve que tiene solamente una tasa de mortalidad del 1% al 2% en los individuos no vacunados. (Shors, 2013). Hay cuatro patologías asociadas al virus de viruela mayor:

- **Ordinaria:** el tipo con mayor frecuencia, afecta al 89% o más de los casos, y tiene una mortalidad del 30%.
- **La vacuna modificada:** se denomina así a una patología que se produce en el 1-2% de las personas vacunadas con el virus vaccinia para hacer frente a la viruela mayor. Los síntomas son leves y no es letal.
- **Viruela maligna:** es poco frecuente–se da sólo el 6-7% de veces– y es muy grave, con una tasa de mortalidad de más del 96%.
- **Viruela hemorrágica:** poco habitual –ocurre entre el 2-4% de los casos– y es muy grave, con un porcentaje de mortalidad del 96% de los casos que afecta.



Ilustración 4: Erupción de viruela en un brazo no vacunado.

Relevancia histórica

La palabra “viruela” se refiere a la palabra inglesa “smallpox”, formada por “small” y por “pocks”, que literalmente significa “pequeñas pústulas” en referencia a las ampollas de pequeño tamaño, luego costras y finalmente cicatrices de la piel que dejaba esta enfermedad en el paciente para el resto de sus vidas, si es que llegaba a sobrevivir (Talavera, A. 2008).

Hay indicios de esta enfermedad a partir del año 1350 antes de Cristo ya que se conocen restos de faraones del año 1157 a.C. que presentan marcas debidas a las pústulas, como el faraón Ramsés V (ilustración 5). Sus restos momificados muestran marcas de viruela en su piel. Sin embargo, la viruela es probablemente más antigua, llegándose a suponer que emerge con los primeros asentamientos agrícolas de la humanidad en África hace unos 10.000 años.



Ilustración 5: Faraón egipcio Ramsés V, el caso de viruela más antiguo. (Patrick Landmann).

La enfermedad se extendió luego hacia las rutas del comercio en Asia, África y Europa, llegando finalmente a las Américas en el siglo XVI. Los indígenas no tenían ninguna inmunidad natural. Y se estima que un 90% de las muertes indígenas durante la colonización Europea fue a causa de enfermedades y no por la conquista militar. La viruela contribuyó al declive del Imperio Azteca, en lo que ahora es México, después de

la llegada del virus con los conquistadores españoles en el 1519. Más de tres millones de Aztecas sucumbieron a la enfermedad. Gravemente debilitados, los Aztecas fueron vencidos fácilmente. La viruela también causó la muerte de un Emperador Inca y eliminó gran parte de la población Inca del Oeste de Sudamérica. En Europa, se estima que la viruela acabó con 60 millones de personas sólo en el siglo XVIII. Y en el siglo XX, con unos 300 millones de personas en todo el mundo.

El virus de la viruela se considera de los más mortíferos en la historia, con una mortalidad cercana al 30%, ya que uno de cada 7 a 10 niños morían de esta enfermedad situándose el porcentaje de infectados entre el 30 y el 50%. El resto de individuos no llegaba a infectarse debido a las resistencias innatas, que son las que las presenta el organismo desde el momento en el que nace sin haber tenido contacto previo con el virus. Estas resistencias se heredan, lo que indica que están determinadas por la información genética del individuo. El efecto sociológico de la viruela fue muy dispar. Por una parte, el exhibir señales de la enfermedad en la piel significaba que esa persona estaba exenta de volver a sufrirla, y era una candidata segura para el cuidado de niños o para el servicio doméstico con una familia que procurase mantenerse al margen de la enfermedad. Por otra parte, el aspecto deteriorado del rostro constituía un serio y hasta dramático problema para muchas mujeres en épocas, no tan lejanas, en las que la única profesión reconocida de este colectivo, que representa más de la mitad de cualquier población en cualquier momento histórico, era la de ama de casa, “status” que se alcanzaba a través del matrimonio cuya probabilidad estaba en relación directa con la belleza.

Desarrollo de la vacuna contra la viruela, erradicación de la enfermedad y utilidad en el desarrollo de otras vacunas

La primera estrategia con el objetivo de luchar contra la enfermedad de la viruela fue el uso del propio virus de la viruela como agente para la inmunización. Se denominó **variolización** a una práctica oriental que consistió en la inoculación de pequeñas cantidades de material desde una persona infectada a una persona sana para prevenir una infección natural. Se utilizó durante siglos en el oriente hasta que se introdujo en Europa por el médico Emmanuel Timón quien describió la técnica en 1714. La práctica fue introducida posteriormente por Mary Montagu en el Reino Unido en 1721. En 1798 el médico inglés **Edward Jenner** estableció una práctica mucho más segura, que consistió en la utilización de otro poxvirus para la inmunización, ya que demostró que el virus de la viruela bovina se podía utilizar para prevenir las infecciones de viruela en los seres humanos, y así lo describió: *“La vacuna procedía de una pústula del brazo de una ordeñadora, a quien había contagiado la vaca de su señor. El catorce de mayo de mil setecientos noventa y seis se la inyecté al niño a través de dos cortes superficiales en el brazo, cada uno de los cuales tenía la anchura de un pulgar. El séptimo día se quejó de pesadez en el hombro, el noveno perdió el apetito, tuvo algo de frío y un ligero dolor de cabeza; durante todo el día se encontró enfermo y pasó la noche inquieto, pero al día siguiente volvió a encontrarse bien. (...) Para cerciorarme de que el niño había quedado realmente inmunizado contra la viruela humana, el uno de julio le inyecté materia virulosa que había extraído con anterioridad de una pústula humana. Se la*

apliqué profusamente mediante varios cortes y punturas, pero no dio lugar a ningún ataque de viruela.” (Riedel, 2005).

Este procedimiento se conoce con el término de **vacunación**, derivado de "Vacca", la palabra latina para la vaca. En 1881 **Louis Pasteur** propuso que “vacunación” debe ser el término genérico utilizado para el tratamiento preventivo inoculaciones contra cualquier enfermedad animal o humana. Entre 1803 y 1806 las prácticas de vacunación de Edward Jenner y las cepas virales se utilizaron en la Real Expedición Filantrópica de la vacuna llevada a cabo por el cirujano español Francisco Xavier Balmis, en una expedición programada bajo los auspicios del rey Carlos IV de España (ilustración 6). En esta primera expedición, llevada a cabo en 1803 en la nave de María Pita, la vacuna fue transportada a través de América utilizando la técnica denominada “brazo en brazo”, que consistía en hacer una primera inoculación en el brazo del paciente con viruela bovina del animal para luego seguir una cadena de paciente a paciente. Así se propagó a 22 niños huérfanos que provenían de distintos orfanatos madrileños y gallegos. En La Guaira (actualmente Venezuela) la expedición se dividió en dos grupos, uno de ellos dirigido por Salvany, que extendió la vacunación hacia América del Sur, y el otro bajo la supervisión de Balmis, que viajó a Cuba y México. De Acapulco la vacuna llegó a Manila (en Filipinas) y luego desde Macao a China. La expedición española fue la primera campaña de vacunación masiva. Fue un éxito, y así Edward Jenner escribió: “No me imagino que en los anales de la historia haya un ejemplo de filantropía tan noble y tan extenso como éste.”(Moro, 2015).



Ilustración 6: Real Expedición Filantrópica de la vacuna.

Con el tiempo, el virus de la viruela bovina y también el virus de la viruela equina se pasaron a través de ganado, conejos, caballos y seres humanos y fueron utilizados para la vacunación contra la viruela en todo el mundo. Sin embargo, en cierto punto de la evolución en el proceso de vacunación, los virus fueron reemplazados por el virus vaccinia, otro poxvirus cuyo origen se desconoce, pero que finalmente se convirtió en el poxvirus más estudiado y se ha utilizado ampliamente como una herramienta de investigación.

En la segunda mitad del siglo XIX tuvo lugar el surgimiento de la microbiología e inmunología como ciencias disciplinarias. Muchos de los pioneros en estas nuevas ciencias utilizan el virus vaccinia en sus estudios y el desarrollo de vacunas pasó a ser objetivo de estudio en distintos laboratorios, asumiéndose esta tarea por científicos en lugar de por médicos locales. Esto supuso una mejora en la calidad de las vacunas, en los métodos para la distribución y en la infraestructura de la salud pública, lo que condujo a la eliminación de la viruela endémica de los países industrializados de Europa y América del Norte a principios de los años 1950. Las modificaciones en los métodos de producción y de control de calidad internacional de vacunas se introdujeron poco después, gracias al desarrollo del Programa de Erradicación de la Viruela en 1967. Se produjo una vacunación masiva a toda la población utilizando como vacuna una estirpe del virus vaccinia. Gracias a este programa, el último caso natural de viruela se produjo en Somalia en 1977, y en 1980 la Organización Mundial de la Salud declaró totalmente erradicada la enfermedad.

Hasta la fecha, la viruela es la única enfermedad infecciosa humana que se ha erradicado con éxito. Dado el éxito de la vacunación para el virus de la viruela, se han seguido desarrollando vacunas para la erradicación de otras enfermedades producidas por otros poxvirus.

A principios de la década de 1980, la tecnología del ADN recombinante ha revolucionado la biología molecular, esto permite la inserción de ADN extraño en los genomas de poxvirus. Los primeros estudios de Woodroffe y Fenner en 1960 indican que la recombinación homóloga puede ocurrir entre los genomas de dos virus replicativos.

Veintidós años más tarde, los estudios de rescate de marcadores demostraron que los fragmentos de ADN genómico y clonado podrían recombinarse con el genoma del virus vaccinia en las células infectadas. Además, los vectores de expresión de poxvirus se describen de forma simultánea en 1982 por los laboratorios de Enzo Paoletti y Bernard Musgo, y la tecnología de ADN recombinante rápidamente se utilizó para el desarrollo de vacunas, así como para la investigación en numerosos otros campos.

Por lo tanto, la capacidad de insertar genes heterólogos en los genomas de poxvirus mejoró sus capacidades de vacunación. Los poxvirus ya no eran utilizados sólo como vacunas contra la viruela, sino que también eran útiles para el desarrollo de vacunas contra una amplia gama de enfermedades heterólogas. Como ejemplos están la utilización de poxvirus que portan el antígeno de superficie de hepatitis B, la hemaglutinina del virus influenza, la glicoproteína D del virus del herpes y la

glicoproteína de virus de la rabia, que fueron los primeros antígenos extraños y enfermedades heterólogas exploradas.

Es de importancia que, como todos los Chordopoxviruses tienen una disposición similar de genes y promotores intercambiables, y tanto la ARN polimerasa como los factores de transcripción están conservados, los principios en los que se ha basado el desarrollo de vectores de expresión del virus vaccinia podrían ser aplicables a otros poxvirus (Sánchez-Sampedro et Al, 2015)

En 1990, se publicó la secuencia del genoma del virus denominado “Copenhague”, una de las cepas más estudiadas de la vacuna, por Paoletti y algunos compañeros de trabajo (Paoletti, E.; Johnson, GP.; Norton, EK.; et Al. 1990). Esto junto con la capacidad de insertar y eliminar genes selectivos, ha hecho posible que los poxvirus se hayan modificado a la carta con el fin de mejorar su seguridad y la inmunogenicidad o incluso su capacidad de matar selectivamente las células tumorales.

Así se llega a la conclusión de cómo diferentes poxvirus han evolucionado en la naturaleza y en el laboratorio para generar una amplia variedad de cepas que están siendo utilizados como vacunas candidatas contra enfermedades homólogas como la viruela, enfermedades heterólogas tales como la rabia, el VIH / SIDA, la hepatitis C, la tuberculosis, la malaria y la leishmaniasis, entre otros, o contra otras enfermedades complejas como el cáncer. Se han analizado las secuencias que han demostrado cómo diferentes vacunas basadas en el virus de la viruela han evolucionado con el tiempo, y cómo la manipulación genética del genoma del poxvirus condujo al desarrollo de candidatos a vacuna con amplia demanda contra enfermedades humanas y animales.

ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR OTROS POXVIRUS

ORTHOPOXVIRUS

Orthopoxvirus es un género vírico de poxvirus que incluye muchas especies, como *Cowpox virus*, *Monkeypox virus*, *Rabbitpox virus*, entre otros; estos ejemplos han sido aislados de mamíferos no humanos aunque también puede afectar a personas que estén en contacto con estos animales.

El más famoso miembro de este género, es el virus *Variola*, que causa viruela. Como ya se ha explicado antes, este virus se ha eliminado usando otro Orthopoxvirus, el virus *Vaccinia*. Los virus Orthopox se distribuyen universalmente. Todos los Orthopoxvirus de mamíferos no humanos pueden considerarse capaces de establecer infecciones en humanos.

Cowpox

Tiene importancia histórica, ya que inicialmente se utilizó el virus de la viruela de las vacas para describir a aquellos Orthopoxvirus que infectaban a las vacas y se transmitían ocasionalmente a los seres humanos que tenían contacto cercano con estos animales.

Este virus se caracteriza por dar lugar a la formación de inclusiones citoplasmáticas que contienen viriones maduros incrustado en una matriz formada por la proteína viral tardía (ATI), y la formación de grandes pústulas hemorrágicas en la membrana corioalantoidea. (Essbauer y Meyer, 2007).

Los virus *Cowpox* tienen el rango más amplio de huéspedes entre los poxvirus conocidos. Sus reservorios son los roedores incluyendo muchas especies de topillos y ratones. Además, son capaces de infectar de forma natural a muchas otras especies, incluyendo gatos, perros, vacas, caballos, primates, incluidos los humanos, y un conjunto diverso de animales de zoológico tales como elefantes, rinocerontes y grandes felinos.

La mayor parte de las infecciones humanas causadas por este virus se deben al contacto con gatos infectados o mascotas que lo contienen y lo transmiten a través de lesiones de la piel.

Mientras que las infecciones en pacientes inmunocompetentes están generalmente localizadas, los pacientes inmunocomprometidos, incluyendo aquellos que sufren de enfermedades atópicas de la piel se encuentran en mayor riesgo de infecciones sistémicas e incluso fatales (Essbauer, Pfeffer y Meyer, 2010).

Monkeypox

La enfermedad conocida como viruela de los simios es causada por un virus de la familia Poxvirus, de la subfamilia Chordopoxvirus, y es denominado Monkeypox. La viruela del simio no estaba reconocida hasta que en 1970 en la República Democrática del Congo tuvo lugar un caso de infección en humano provocado por este virus que aún era desconocido, este virus fue aislado con sospecha de infección de la viruela. Después se estudió y se comprobó que se trataban de virus distintos aunque pertenecientes a la misma familia. La mayoría de las características clínicas de la infección por viruela de los simios son similares a las de la viruela. Una fiebre prodrómica inicial que se acompaña de un dolor de cabeza generalizado y fatiga.

La fiebre suele disminuir en el mismo día o hasta 3 días después del inicio de la erupción. A menudo, la erupción aparece primero en la cara y rápidamente aparece en una distribución centrífuga en el cuerpo. Las lesiones distintivas a menudo presentes como macular, a continuación, papular, y finalmente, vesiculares y pustular. El número de lesiones en un paciente dado puede variar de unos pocos hasta miles. Las lesiones se observan a menudo en la cavidad oral y puede causar dificultades con beber y comer.

Antes del desarrollo de la erupción, se empiezan a presentar síntomas en la zona maxilar, cervical, o la linfadenopatía inguinal (1-4 cm de diámetro) en muchos pacientes. Esto consiste en un agrandamiento crónico y anormal de los ganglios linfáticos, a veces muy doloroso. Una diferencia es la linfadenopatía respecto a la viruela, ya que tal y como muestra la ilustración 7, los síntomas epidérmicos son aparentemente muy similares. La presencia de linfadenopatía puede ser una indicación de que hay un reconocimiento inmune más eficaz y una respuesta a la infección por el virus de la viruela de los monos contra el virus de la viruela, pero esta hipótesis requiere más estudio (McCollum et al 2014; Shors 2013).



Ilustración 7: Paciente con viruela de los simios (monkeypox) que muestra las lesiones características. (Marcel Pie Balilo).

La extensa perturbación de la piel plantea preocupaciones sobre las infecciones bacterianas secundarias de la piel, y esto se ha observado al estar presente en el 19% de los pacientes no vacunados de la viruela de los simios. La piel de los pacientes se hincha y se mantiene rígida, y dolorosa hasta que aparecen las costras. En ocasiones tiene lugar un segundo periodo febril que ocurre cuando las lesiones de la piel se vuelven de forma pustular y se ha asociado con el deterioro de la condición general del paciente

En cuanto a las complicaciones graves y secuelas se encontró que eran más comunes entre los no vacunados (74%) que los pacientes vacunados (39,5%). En algunos pacientes se han observado lesiones pulmonares o bronconeumonía, que surgen a menudo tarde en el curso de la enfermedad, lo que sugiere una infección secundaria de los pulmones. Los vómitos o diarrea también pueden ocurrir en la segunda semana de la enfermedad y pueden contribuir a la deshidratación severa. Se observó encefalitis en un paciente y septicemia en otro paciente con más de 4500 lesiones. Las infecciones oculares pueden ocurrir y pueden dar lugar a cicatrices de la córnea y pérdida permanente de la visión.

Los pacientes que sobreviven a este tipo de infección muestran secuelas de por vida que dejan cicatrices hasta en los huesos. La tasa media de mortalidad de los pacientes no vacunados puede llegar al 11%; los niños son a menudo más propensos a formas graves

de la enfermedad. En estos estudios clínicos, la vacunación previa fue de 3-19 años que precedieron a la enfermedad de la viruela del simio (McCollum, 2014).

MOLLUSCIPPOXVIRUS

El molusco contagioso es un tumor benigno de la epidermis que afecta solamente a personas (a pesar de que hay datos de un virus muy semejante en los caballos). El agente causal es un virus que se ha clasificado como el único miembro del género Molluscipoxvirus. La enfermedad aparece en todo el mundo en sus formas esporádica y epidémica y es más frecuente en niños que en adultos. Se propaga por contacto directo e indirecto (fómites) (Bugert, 2007).

No se ha logrado transmitir el virus a animales, ni ha proliferado en cultivo hístico. Se ha usado la microscopia electrónica para estudiarlo en lesiones de humanos. El virus purificado tiene forma oval o rectangular y mide aproximadamente 230 nm × 330 nm; se asemeja al virus vaccinia. Los anticuerpos contra el virus no muestran reacción cruzada con los demás poxvirus.

El DNA viral se asemeja al del virus vaccinia en lo que toca a los enlaces cruzados terminales y las repeticiones terminales invertidas. Su contenido global de guanina y citosina (G+C) es en promedio del 60%. Se ha identificado la secuencia de todo el genoma del virus de molusco contagioso (≈190 kbp); contiene como mínimo 163 genes, y en promedio las dos terceras partes de ellos se asemejan a los de los genes de virus de viruela y enfermedad vacuna. El gran número de genes diferentes seguramente explican la diversidad de enfermedades en seres humanos producida por los virus de molusco contagioso y de viruela (Shors, 2013).

Las lesiones en esta enfermedad (ver ilustración 8) son tumores pequeños, de color rosa, verrugosos, en la cara, los brazos, el dorso y los glúteos y rara vez se identifican en las palmas y en las plantas de los pies o en las membranas mucosas. La lesión típica es una pápula umbilicada, pero las que aparecen en zonas húmedas de genitales pueden mostrar inflamación o ulceración y ser confundidas con las causadas por el virus del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*).

El periodo de incubación puede abarcar hasta seis meses. Las lesiones a veces son pruríticas y ello ocasiona en muchos casos autoinoculación. Ellas pueden persistir incluso dos años, pero al final muestran regresión espontánea. El virus es un inmunógeno débil; el 33% de los enfermos nunca generan anticuerpos contra él y son frecuentes los segundos ataques.

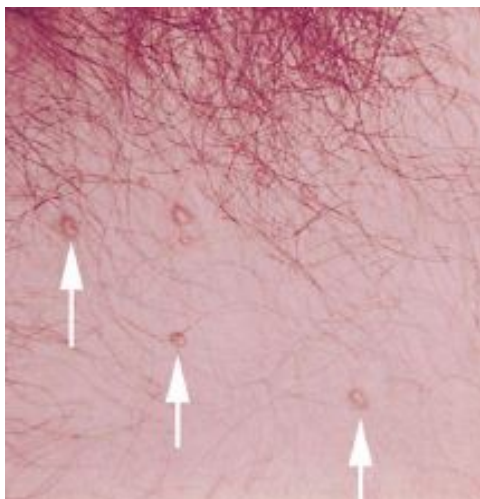


Ilustración 8: Lesiones cutáneas por Molluscipoxvirus en el cuello de un varón. (Murray, 2013).

Va en aumento la incidencia de molusco contagioso como enfermedad de transmisión sexual en adultos jóvenes. También ha afectado a algunos individuos con sida. La piel en la etapa terminal de esta última enfermedad puede estar cubierta de innumerables pápulas.

No se ha podido propagar en forma seriada el virus del molusco contagioso en cultivo celular, pero infectan células de primates humanos y no humanos y pasan por una fase de infección abortada. El virus pierde su envoltura y quedan los núcleos centrales y a ello sigue el efecto citopático transitorio característico. Los cambios celulares pueden ser considerados erróneamente como los generados por HSV; por esta razón, hay que identificar con todo detalle las partículas de muestras de las que se sospecha contienen HSV. Por medio de la microscopía electrónica se puede llegar a confirmar la presencia del virus de molusco contagioso en muestras HSV-negativas con positividad del efecto citopático.

Por lo regular el diagnóstico de molusco contagioso se puede hacer sobre bases clínicas. Sin embargo, el personal expresa un material caseoso semisólido de las lesiones que se usa para el diagnóstico con técnicas de laboratorio. Por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se detectan las secuencias de DNA del virus y con la microscopía electrónica las partículas de poxvirus.

PARAPOXVIRUS

EL virus denominado Orf (ORFV) es la especie prototipo del género Parapoxvirus de la familia Poxviridae que incluye, además, el virus de la pseudotularemia (PCPV), el virus de la estomatitis papilar bovina (BPSV), y los parapoxvirus de ciervo en Nueva Zelanda (PVNZ). Varios de los parapoxvirus son patógenos zoonóticos incluyendo ORFV,

BPSV y PCPV. La infección de los seres humanos por los parapoxvirus de ciervo aún es desconocida.

Todos los Parapoxvirus inducen lesiones pustulosas agudas cutáneas. Los viriones de parapoxvirus son característicamente ovoides. El patrón cruzado visto por microscopía electrónica se debe a las imágenes superpuestas de una estructura en forma de túbulo que se enrolla alrededor de la partícula viral al igual que un ovillo de lana. Esta morfología ha servido de base para su inclusión como un grupo separado de la familia de los poxvirus. En comparación con otros miembros de la familia poxvirus, los parapoxvirus tienen genomas relativamente pequeños, con un alto contenido de guanina y citosina (G+C) que sugiere divergencia significativa de otros géneros de esta familia (Fleming, Wise y Mercer. 2015)

La enfermedad más conocida producida por este virus es una infección en ovejas y cabras, aunque puede ser transmitido a las personas por contacto directo o fómites. El virus Orf generalmente infecta al hospedador a través de roturas y abrasiones en la piel y se replica en los queratinocitos de regeneración. No hay evidencia de diseminación sistémica del virus. Los seres humanos que están infectados, principalmente aquellos que trabajan en la industria bovina, suelen desarrollar lesiones ulcerosas o nódulos en sus manos. La infección con el virus Orf se produce en todo el mundo, allí donde existen pequeños rumiantes. Los animales infectados con el virus Orf desarrollan úlceras con costras (lesiones) en torno a los labios, boca, y zona maxilar (ver ilustración 9). Las lesiones causadas por ORFV son normalmente benignas. Sin embargo, las complicaciones más graves pueden producirse a partir de infecciones secundarias en sus huéspedes naturales por bacterias u hongos. En los ovinos y caprinos la enfermedad se caracteriza por lesiones pustulosas proliferativas inflamatorias que afectan a la piel, los labios hocico nariz y la mucosa oral. La infección de la cavidad bucal de ovejas con resultados ORFV en una estomatitis erosiva que afecta a las encías, paladar y la lengua. Las lesiones por ORFV evolucionan a través de las etapas de la mácula, pápula, vesícula, pústula y costra resolución, en el caso de que estas lesiones sean benignas se resuelven en aproximadamente 6-8 semanas (Haig y McInnes. 2002).



Ilustración 9: **A:** Oveja que muestra múltiples lesiones nodulares en los labios superior e inferior y la unión de los labios. **B:** Oveja con lesión proliferativa Orf grave en la piel de los labios y el hocico. (Fleming, Wise y Mercer. 2015).

AVIPOXVIRUS

Los Avipoxvirus (APV) son algunos de los virus más grandes y más complejos conocidos. APV pertenecen a la subfamilia Chordopoxvirinae de la familia Poxviridae. La enfermedad producida por APV se conoce como la viruela aviar. Los virus infectan y causan enfermedades en las aves de corral, animales de compañía y aves silvestres de muchas especies que se traducen en pérdidas económicas para la industria avícola (Bolte, Meurer y Kaleta. 1999). Las infecciones también se han reportado en un número de especies en peligro de extinción o especies en los programas de cría en cautividad de recuperación. Aunque las infecciones de APV se ha informado que afecta a más de 232 especies en 23 órdenes de aves, nuestro conocimiento de las características moleculares y biológicas de APV se limita en gran medida al virus de la viruela aviar y el virus de la viruela del canario (CNPV), de los que se conocen las secuencias completas del genoma. En la actualidad, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) sólo incluye diez especies de Avipoxvirus en este género. Por lo tanto, es seguro asumir que muchos APV aún tienen que ser caracterizados. Hay algunos AVP recombinantes que han sido evaluados para su uso como candidatos vector de vacuna contra enfermedades infecciosas. Las vacunas vectorizadas de APV ya están en uso en medicina veterinaria, y es probable que tales vacunas sean utilizadas también contra enfermedades humanas en el futuro. Este hecho pone de relieve la necesidad de obtener más información sobre las características moleculares de APV, que apuntala el desarrollo de vacunas recombinantes con vectores-APV seguras. APV se transmiten a través de picaduras de insectos y aerosoles y por lo general se denominan sobre la base de las especies de aves de las que se aisló primero el virus y se caracterizó. La enfermedad, que se caracteriza por lesiones proliferativas de la piel y las membranas diftericas del tracto respiratorio, la boca y el esófago se ha descrito en especies aviares (Afonso, Tulman, Lu et al. 2000).

Los Avipoxvirus son virus grandes, con envoltura, de forma oval, cuyo genoma se compone de ADN de doble cadena que varían en tamaño de 260 a 365 kb. Comparten varias características morfológicas, bioquímicas y fisicoquímicas con otros poxvirus. Las partículas de virus miden 270 nm × 350 nm y se componen de un electrón denso, núcleo situado en el centro y dos cuerpos laterales que son visibles en las secciones ultrafinas fijadas y teñidas. En preparaciones con tinción negativa, utilizando colorantes tales como el ácido fosfotúngstico (PTA), la membrana muestra una capa externa compuesta de una disposición aleatoria de túbulos. A diferencia de la mayoría de los virus de ADN, el APV se replican fácilmente en el citoplasma de células de aves infectadas, lo que se traduce en una característica del efecto citopático (CPE) de 4 a 6 días después de la infección dependiendo de la cepa de virus. Los APV también son capaces de multiplicarse sobre la membrana corioalantoidea (CAM) de huevos embrionados, dando lugar a la formación de lesiones de viruela compactas y proliferativas que a veces son focales o difusas (ver ilustración 10). Sin embargo, algunos virus aislados, sobre todo de la especie huésped Carbonero común (*Parus major*), no se han podido multiplicar en laboratorio utilizando la CAM de embriones de pollo. APV son el agente etiológico de la enfermedad de la piel caracterizada por lesiones en las aves salvajes y domésticas. Histológicamente y ultraestructuralmente, se ha observado que el APV pasa por una serie de etapas morfológicas que son similares a

las de otros Chordopoxvirus, incluyendo la formación de cuerpos de inclusiones intracitoplasmáticas, una característica que se ha observado en algunas células epiteliales y mononucleares de hospedadores permisivos. Las partículas de APV pueden ser detectadas y caracterizadas por el uso de la microscopía electrónica de transmisión (TEM) (Weli1 y Tryland. 2011).

Actualmente, los representantes de una amplia gama de familias de virus están bajo desarrollo intensivo como vectores de vacunas para uso humano o veterinario. De éstos, la viruela aviar y el virus del canario parecen ser de gran interés como vectores, y algunas vacunas vectorizadas-APV ya tienen licencia y están en uso comercial en América del Norte, América del Sur y Europa.

Las características más importantes de APV como vectores de vacuna son que a diferencia de la mayoría de los virus de ADN, APV replican en el citoplasma de la célula infectada y sus funciones enzimáticas son utilizadas para la transcripción y la replicación que se proporcionan por el propio virus. Esto tiene utilidad con respecto al uso de estos virus como vectores de vacunas. Otras razones para su utilidad incluyen (1) su capacidad para acomodar y expresar grandes cantidades de ADN extraño o múltiples genes que codifican antígenos de manera eficaz, (2) su incapacidad para llevar a cabo un ciclo de replicación completo en especies no aviares, (3) los antiseros contra Orthopoxvirus no neutralizan APV y por lo tanto, la exposición previa al virus vaccinia (es decir, la vacunación contra la viruela) y la exposición a otros Orthopoxvirus, tales como el virus vaccinia no afecta a la inmunogenicidad de los vectores de viruela aviar y CNPV, y (4) el hecho de que viruela aviar y CNPV no provocan niveles elevados de anticuerpos neutralizantes, lo que significa que sus vectores se pueden usar varias veces sin que su potencia se vea disminuida, algo que se ha visto de manera generalizada con el uso repetido de vectores de virus vaccinia. Este atributo es de crucial importancia para una vacuna terapéutica, que requiere repetidas inyecciones de refuerzo (Weli1 y Tryland. 2011).



***Ilustración 10:** Las lesiones de viruela aviar son tan extensas que pueden llegar a afectar la respiración, la vista y la alimentación como se ve en este águila calva donde se aprecia la obstrucción de la vista debido a la oclusión completa del ojo. James Runninger.*

YATAPOXVIRUS

El género Yatapoxvirus incluye dos virus: el virus del tumor del mono de Yaba (YMTV), la especie tipo, y el virus tanapox (TPV). Por lo general, estos virus solo infectan a algunos primates específicos de origen africano. YMTV infecta a los monos; a los seres humanos sólo los infecta por accidente o por inyección. TPV infecta a los seres humanos, y una cepa de TPV, llamado virus de la enfermedad Yaba (YLDV), se ha aislado de los primates y de sus cuidadores en algunos centros de estos animales. Los genomas de los Yatapoxvirus conocidos se han secuenciado y se encuentran entre los genomas de poxvirus más pequeños: 134,7 kpb (YMTV) y 144,6 kpb (TPV / YLDV). Ambos comparten las características genómicas de otros poxvirus, incluyendo repeticiones invertidas terminales en los extremos de sus genomas de doble cadena lineal y un porcentaje de adenina y timina(A+T) del 70-73% en su secuencia.

La transmisión de los Yatapoxvirus es más probable a través de la picadura de un artrópodo vector (mosquito), pero sus especies huésped reservorio sigue siendo desconocido. (Barrett y McFadden. 2008).

La infección de YMTV en monos-macacos Rhesus produce tumores subcutáneos que están compuestos de histiocitos, que se dividen activamente hasta convertirse en forma de huso. Estos grandes histiocitomas desaparecen a lo largo de varios meses. La infección por TPV implica una enfermedad de síntoma febril a corto plazo seguido de la aparición y el desarrollo de nódulos individuales, con forma de disco y voluminosos que comienzan a involucionar después de 3-4 semanas.

Tanapox

El virus Tanapox, un miembro de Yatapoxvirus, es un virus zoonótico que causa enfermedad febril leve y lesiones cutáneas nodulares en seres humanos y primates no humano. El virus es suficientemente distinto de los Orthopoxvirus relacionados que la vacunación contra la viruela tradicional no ofrece inmunidad a la reactividad cruzada de tanapox. La enfermedad fue observada por primera vez entre los seres humanos que viven en la llanura del río Tana de Kenia en 1957. Otros ejemplos de la enfermedad en humanos se han descrito en los cuidadores de animales en las instalaciones de primates en los Estados Unidos y entre los viajeros internacionales que visitaron África tropical. A su vez, la infección en humanos por el virus Tanapox se confirmó en la República Democrática del Congo durante el período de vigilancia tras la erradicación de la viruela mayor.

La enfermedad clínica en el ser humano comienza con un pródromo febril que pueden incluir dolor de cabeza, dolor de espalda, postración, y linfadenopatía. Este periodo tiene una duración de 1-2 días y es seguido por el desarrollo de lesiones nodulares epidérmicas. Las lesiones evolucionan para convertirse en nódulos firmes, profundos, elevados que alcanzan 20 mm de diámetro, que con frecuencia se rompen o ulcerarse, a menudo conduce a infecciones secundarias. Un paciente puede tener sólo un único nódulo, presumiblemente en el lugar de la entrada del virus en la piel, o varias lesiones Tanapox en grupos de 2 a 10. Las lesiones suelen desaparecer después de 6 a 8 semanas, dejando cicatrices. La enfermedad se puede confundir con la sarna, picaduras de insectos, o úlceras tropicales. Es concebible que los insectos que pican podrían desempeñar un papel en la transmisión del virus de forma mecánica, moviendo el virus de forma pasiva a través de partes de la boca de una persona a otra (Monroe, Nakazawa, Reynolds et al. 2014).

Tumor del virus de Yaba

El tumor del virus de Yaba (YMTV) fue diagnosticado por primera vez en una colonia de monos Rhesus (*Macaca mulatta*) asiáticos cautivos y en un babuino (*Papio Papio*) en Yaba, Nigeria. A partir de entonces, YMTV ha sido identificado como la causa de las lesiones cutáneas en babuinos (*Papio spp*), Rhesus y monos macacos cangrejeros (*Macaca fascicularis*) en el Reino Unido y EE.UU.

La enfermedad que produce el tumor del virus de Yaba, al igual que muchas otras enfermedades de primates, puede ser transmisible a los seres humanos. Por consiguiente, se recomienda que el público, así como a los cuidadores de animales y curadores el uso de guantes y una mascarilla al tener contacto cercano con monos o mandriles. Esta infección también puede ser transmitida por la picadura de mosquitos, por lo que las personas que viven en un área donde los primates son comunes o que manejan primates deben notificar a su médico si presenta lesiones en la piel o nódulos.

En los monos, el virus del tumor del virus de Yaba se caracteriza por la formación de histiocitomas cutáneos. Estos histiocitomas cutáneos pueden formar en la cara, palmas de las manos, dedos, antebrazo, superficies de la nariz, los senos, los labios, el paladar. Los tumores son visibles después de 4-5 días tras la infección por el virus. En los monos Rhesus el virus tiene tendencia a afectar a la cara y de los senos causando grandes tumores que los deforman. A modo general, el único síntoma del virus será la formación de tumores (ver ilustración 11). Los tumores son conocidos para resolver por sí solos después entre 2-3 meses después de la infección (Williams y Barker. 2008).



Ilustración 11: Múltiples lesiones en la piel en el antebrazo de un mono Vervet, causadas por el tumor del virus de Yaba. Helene Brettschneider.

En cualquier tipo de huésped se ha comprobado que el mejor tratamiento conocido para el virus es la eliminación de los tumores cutáneos y posterior tratamiento con antibióticos para prevenir la infección de las heridas abiertas. El método más eficaz de prevención de la infección es el uso de guantes y ropa de protección durante la manipulación de los primates infectados (Nazarian, SH; Rahman, et al. 2008).

BIOTERRORISMO Y GUERRA BIOLÓGICA

La amenaza de la utilización de virus de la viruela en un ataque bioterrorista instó a diferentes países a renovar la producción de vacunas tradicionales y a desarrollar nuevas generaciones de vacunas contra la viruela. Los fabricantes tratan de combinar la vacuna antivariólica con los avances tecnológicos actuales en el desarrollo de vacunas para conseguir una protección similar a la de las vacunas tradicionales del pasado pero con un mayor nivel de seguridad y un menor número de contraindicaciones.

El uso del virus de la viruela mayor como arma biológica tiene una larga historia. El incidente más documentado fue el uso intencionado del virus de la viruela mayor como

guerra biológica contra los nativos americanos durante las guerras francesas e indias (1754-1763). En estas guerras, ocurridas en el siglo XVIII, los británicos se enfrentaron a Francia y a sus aliados indios por la posesión de lo que se convertiría en Canadá. En 1763, en un encuentro para mantener conversaciones de pacificación entre ambos bandos, Simeón Ecuyer dio dos mantas y un pañuelo, tomados de pacientes con viruela que se encontraban en la enfermería, a los indios de Delaware que rodeaban la fortaleza. Su deseo fue inducir una epidemia de viruela entre los indios y así llegar a conseguir su derrota.

Otro ejemplo de la transmisión intencionada de la viruela mayor ocurrió más tarde, hacia 1860. Tras la guerra civil, hubo un aumento sin precedentes en la inscripción de estudiantes en las facultades de medicina de Ohio, lo que dio lugar a una alta demanda de cadáveres para investigación. Los médicos y sus estudiantes lo necesitaban para renovar su propio conocimiento de la anatomía o también para mejorar sus técnicas quirúrgicas. Llegó a haber ladrones de tumbas profesionales, que también fueron llamados ladrones de cuerpos o resurreccionistas, realizando su servicio siempre para satisfacer las demandas de estos investigadores médicos. William Cunningham (1807-1871) fue un ladrón de tumbas profesional para el colegio médico de Ohio, cuando varios estudiantes de anatomía le jugaron una mala pasada en un acto de venganza, envió un cadáver de una víctima de la viruela recién enterrado a la sala de disección de anatomía (Shors, 2013)

La consideración del virus de la viruela como arma bioterrorista coincide con la declaración de la viruela como enfermedad erradicada en 1980. La Organización Mundial de la Salud recomienda que todos los países dejen la vacunación y sean destruidas las reservas de virus de viruela o transferidas a uno de los dos laboratorios de referencia específicos de algunos países, donde se mantuvieron algunas muestras del virus con fines de estudio y de uso potencial para producir vacunas si fuera necesario (Wiser, Balicer y Cohen. 2007).

El personal militar está vacunado contra agentes biológicos potenciales. Por el contrario, las poblaciones civiles requerirán un diagnóstico rápido y el tratamiento antimicrobiano y la vacunación si estuviera disponible. Por lo tanto los ciudadanos, que a menudo son objetivos militares, son mucho más susceptibles a las armas biológicas.

¿Y si una situación similar a lo que ocurrió se produjera hoy en día? La viruela se declaró erradicada a nivel mundial y la vacunación contra esta enfermedad se suprimió en 1970 en la mayoría de los países. Como resultado, la población humana actual es inmunológicamente inocente y susceptible a la infección por virus de la viruela. El hecho de que la viruela haya sido erradicada con una vacuna es una buena indicación de que podemos tener el control de la enfermedad. Otra cosa a tener en cuenta es que es necesario disponer de laboratorios sofisticados de bioseguridad para seguir investigando sobre el virus, ya que un ataque terrorista intencionado que considere el uso de este virus como arma tendría efectos dramáticos, porque la población joven es totalmente susceptible a la enfermedad, al no estar vacunada.

La preparación frente a estos supuestos casos de bioterrorismo es la clave para prevenir el retorno de la viruela. Actualmente, existe una reserva de vacunas para cubrir toda la

población sana de EE.UU. en caso de contagio. Los miembros del personal militar han sido vacunados y los trabajadores del ámbito sanitario y de emergencias pueden ser vacunados de manera voluntaria. Desafortunadamente, la vacuna actual no se puede dar a los individuos de alto riesgo inmunodeficientes o de otro tipo ya que podría llevarle a condiciones más comprometidas.

El 46% de todos los hospitales en los Estados Unidos han suscrito los planes de respuesta de emergencia frente a distintos virus para estar preparados en caso de bioterrorismo en el hospital. Al menos una vez al año, se llevan a cabo simulacros de ataques biológicos y epidemias graves (Shors, 2013). Queda mucho trabajo en este campo de investigación; sin embargo, a través de la educación pública, la vigilancia y la preparación nacional e internacional continua, junto con la vulnerabilidad de las armas de destrucción masiva se reducirá significativamente este terror y estos posibles ataques bioterroristas. El acto de bioterrorismo se produjo en el pasado e inevitablemente se puede producir en el futuro. Este tipo de actos están destinados a generar pánico y el miedo a través de su forma impredecible.

CONCLUSIONES

1. Los daños producidos por una enfermedad tan devastadora como fue la viruela hizo que investigadores y médicos locales realizaran un gran esfuerzo para desarrollar una vacuna que previniera dichos daños.
2. Los esfuerzos invertidos en el desarrollo de técnicas de vacunación contra la viruela resultaron en la erradicación de dicha enfermedad.
3. El conocimiento y las herramientas adquiridas en el proceso de desarrollo de las vacunas contra la viruela son útiles en el desarrollo de vacunas frente a nuevas enfermedades.
4. A lo largo del tiempo se **han ido conociendo** diferentes Orthopoxvirus, que infectan a un amplio espectro de hospedadores, y que pueden infectar a humanos. El estudio de estos virus es necesario para la prevención y el tratamiento de dichas enfermedades. Además las características de algunos de ellos hacen que sean útiles en el desarrollo de nuevas vacunas.
5. Continuamente están surgiendo enfermedades que afectan a altos porcentajes de población. Es conveniente desarrollar nuevas vacunas para mitigar los efectos de estas nuevas enfermedades, evitar epidemias, y llegar a erradicarlas.

BIBLIOGRAFÍA

Afonso, C.L.; Tulman, E.R.; Lu, Z.; Zsak, L.; Kutish, G.F.; Rock, D.L. 2000. *The genome of fowlpox virus*. Journal of Virology.

Balaguer, E.; Ballester, R.; Soler, E. 2011. *Balmis contra la viruela: La Real Expedición de la vacuna (1803-1821)*. Instituto Alicantino de Cultura Juan Gil-Albert.

Barrett, J.W.; McFadden, G. 2008. *Yatapoxviruses*. Encyclopedia of Virology (Third Edition).

Bolte, A.L.; Meurer, J.; Kaleta, E.F. 1999. *Avian host spectrum of avipoxviruses*. Avian Pathol.

Bugert, JJ. 2007. *Genus Molluscipoxvirus*. Birkhäuser Advances in Infectious Diseases.

Buller, M.; G.J., Palumbo. 1991. *Poxvirus pathogenesis*. Microbiological reviews.

Carrasco, L. & Almendral del Río, Mª José. 2006. *VIRUS patógenos*. Editorial Hélice.

Essbauer, S.; Meyer, H. 2007. *Genus Orthopoxvirus: Cowpox virus*. Birkhäuser Advances in Infectious Diseases.

Essbauer, S.; Pfeffer, M.; Meyer, H. 2010. *Zoonotic poxviruses*. Veterinary microbiology.

Fleming, S.B.; Wise, L.M.; Mercer, A. 2015. *Molecular Genetic Analysis of Orf Virus: A Poxvirus That Has Adapted to Skin*. Viruses.

Haig, D.M.; McInnes, C.J. 2002. *Immunity and counter-immunity during infection with the parapoxvirus Orf virus*. Virus Res.

<http://athena.bioc.uvic.ca/organisms/dsdna-viruses/poxviridae/>

<http://emergency.cdc.gov/agent/smallpox/>

<http://ictvonline.org/index.asp>

<http://www.news-medical.net/health/Smallpox-History.aspx>

Levinson, Warren. 2006. *Microbiología e inmunología médicas*. McGraw Hill-Interamericana.

Madigan, Michael; Martinko, Jhon; Bender, Kelly; Buckley, Daniel & Stahl David. 2015. *Brock. Biología de los microorganismos (13ª ed)*. Pearson.

McCollum, A.M.; Damon, I.K. 2014. *Human monkeypox*. Clinical infectious diseases.

- Monroe, B.P.; Nakazawa, Y.J.; Reynolds, M.G.; Carroll, D.S. 2014. *Estimating the geographic distribution of human Tanapox and potential reservoirs using ecological niche modeling*. International journal of health geographics.
- Moro, J. 2015. *A flor de piel*. Seix Barral.
- Moss, B. 2013. *Poxvirus DNA Replication*. Cold Spring Harb Perspect Biol.
- Murray; Rosenthal; Pfaller. 2013. *Microbiología médica*. Elsevier España.
- Nazarian, SH.; Rahman, MM.; Werden, SJ.; Villeneuve, D.; et Al. 2008. *Yaba Monkey Tumor Virus Encodes a Functional Inhibitor of Interleukin-18*. Journal of Virology.
- Paoletti, E.; Johnson, GP.; Norton, EK.; et Al. 1990. *A DNA ligase gene in the Copenhagen strain of vaccinia virus is nonessential for viral replication and recombination*. Virology.
- Prats Pastor, Guillermo. 2012. *Microbiología y parasitología médicas*. Editorial Médica Panamericana.
- Prescott, Lansing M. 2008. *Microbiología*. McGraw-Hill.
- Ren-Huan Xu, Matthew Cohen et Al. 7 de Abril de 2008. *The orthopoxvirus type I IFN binding protein is essential for virulence and an effective target for vaccination*. The Journal of Experimental Medicine.
- Rotger Anglada, Rafael. 1997. *Microbiología sanitaria y clínica*. Editorial Síntesis.
- Sánchez-Sampedro, L.; Perdiguero, B.; Mejías-Pérez, E.; García-Arriaza, J.; Di Pilato, M.; Esteban, M. 2015. *The evolution of poxvirus vaccines*.
- Shors, T. 2013. *Understanding viruses*. Jones & Bartlett LEARNING.
- Stefan Riedel. Enero 2005. *Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination*. Baylor University. Medical Center.
- Talavera, A. 2008. *Virus salvajes; virus domesticados*. Editorial Autopublish.
- Tortora, Gerard J. 2007. *Introducción a la microbiología*. Editorial Médica Panamericana.
- Williams, ES.; Barker, IK. 2008. *Infectious Diseases of Wild Mammals*. John Wiley & Sons.
- Wiser, I.; Balicer, RD; Cohen, D. 2007. *An update on smallpox vaccine candidates and their role in bioterrorism related vaccination strategies*. Vaccine.
- Yu Li, Darin S; Carroll, Shea N; Gardner, Matthew C. Walsh; Elizabeth A. Vitalis; & Inger K. Damon. Octubre 2007. *On the origin of smallpox: Correlating variola phylogenics with historical smallpox records*. PNAS Direct Submission.